

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2000 年 12 月 28 日 (28.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 00/78350 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/421, 31/422, 31/27, 31/428, A61P 17/02
- (74) 代理人: 弁理士 田伏英治 (TABUSHI, Eiji); 〒532-8514 大阪府大阪市淀川区加島2丁目1番6号 藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/03935
- (22) 国際出願日: 2000 年 6 月 16 日 (16.06.2000)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平11/173763 1999 年 6 月 21 日 (21.06.1999) JP
- (81) 指定国 (国内): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka (JP).
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 檜垣雅英 (HIGAKI, Masahide) [JP/JP]; 〒573-0171 大阪府枚方市北山1丁目23-61 Osaka (JP). 今村恵美子 (IMAMURA, Emiko) [JP/JP]; 〒663-8103 兵庫県西宮市熊野町4-20-222 Hyogo (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDIES FOR SKIN ULCER

(54) 発明の名称: 皮膚潰瘍治療剤

(57) Abstract: Preventives and/or remedies for skin ulcer or pressure necrosis which contain as the active ingredient a nonprostanoid-prostaglandin I₂ agonist.

(57) 要約:

本発明は、ノンプロスタノイドプロスタグランジン I₂ アゴニストを活性成分として含有する皮膚潰瘍または褥瘡の予防および/または治療剤の提供する。

WO 00/78350 A1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

皮膚潰瘍治療剤

新規用途

技術分野

- 5 本発明は、ノンプロスタノイドーフロスタグランジンⅠ₂ アゴニストを有効成分として含有する医薬製剤に関する。

本発明は、ノンプロスタノイドーフロスタグランジンⅠ₂ アゴニストの新規な用途に関する。

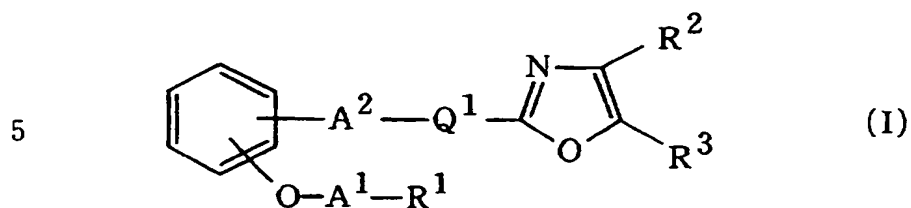
- 10 より詳細には、本発明は、ヒトまたは動物における皮膚潰瘍〔たとえば、下肢の潰瘍を含む糖尿病性皮膚潰瘍、熱傷潰瘍（やけど）、外傷性潰瘍、下腿潰瘍、糖尿病性壊疽など〕および褥瘡（床擦れ）など、特に糖尿病性皮膚潰瘍の予防および／または治療のためにノンプロスタノイドーフロスタグランジンⅠ₂ アゴニストを有効成分として含有する医薬製剤を提供することを課題とする。

15 発明の開示

- 本発明の発明者らは、ノンプロスタノイドーフロスタグランジンⅠ₂ アゴニストがヒトまたは動物における皮膚潰瘍〔たとえば、下肢の潰瘍を含む糖尿病性皮膚潰瘍、熱傷潰瘍（やけど）、外傷性潰瘍、下腿潰瘍、糖尿病性壊疽など〕および褥瘡（床擦れ）の予防および／または治療に有用であることを見出し、本発明
- 20 を完成した。

- 本発明の医薬製剤は、ノンプロスタノイドーフロスタグランジンⅠ₂ アゴニストを活性成分として含有する医薬製剤を製造し、ヒトまたは動物における皮膚潰瘍〔たとえば、下肢の潰瘍を含む糖尿病性皮膚潰瘍、熱傷潰瘍（やけど）、外傷性潰瘍、下腿潰瘍、糖尿病性壊疽など〕および褥瘡（床擦れ）の予防および／または治療のためにヒトまたは動物に投与することにより実施される。
- 25 本発明のノンプロスタノイドーフロスタグランジンⅠ₂ アゴニストとはフロスタグランジン骨格またはビシクロ〔3, 3, 0〕オクタン骨格もしくは2-オキサビシクロ〔3, 3, 0〕オクタン骨格を有しないフロスタグランジンⅠ₂ アゴニストをいう。

本発明の好ましいノンプロスタノイドープロスタグランジン₁, アゴニストは、つぎの化合物 (I) :



[式中、R¹ はカルボキシまたは保護されたカルボキシであり、

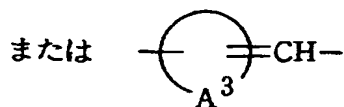
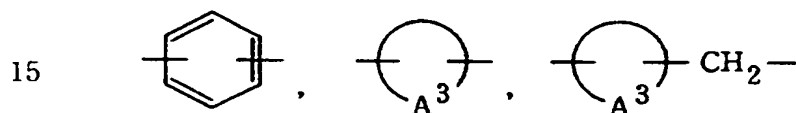
R² は1個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールであり、

10 R³ は1個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールであり、

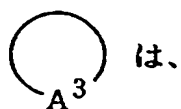
A¹ は低級アルキレンであり、

A² は単結合または低級アルキレンであり、

-Q¹-は



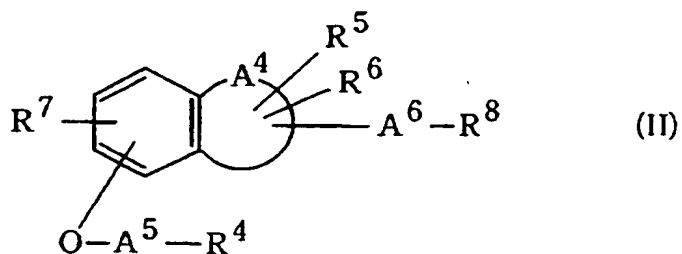
20 (式中、



シクロ低級アルカンまたはシクロ低級アルケンであって、それらは各々に1個以

25 上の適当な置換基を有していてもよい) である。] ;

または、つぎの化合物 (II) :



[式中、 R^1 はカルボキシまたは保護されたカルボキシであり、

R^5 は水素、ヒドロキシまたは保護されたヒドロキシであり、

10 R^6 は水素、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、低級アルキルまたはハロゲンであり、

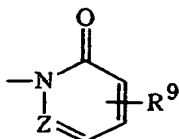
R^7 は水素またはハロゲンであり、

A^5 は低級アルキレンであり、

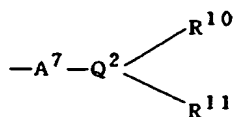
A^6 は単結合または低級アルキレンであり、

$-R^8$ は

15

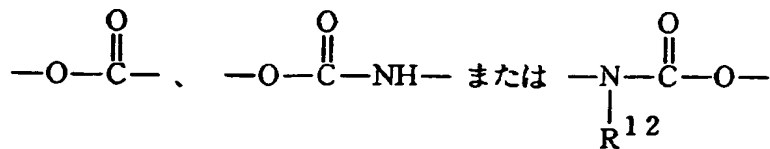


20 (式中、 R^9 はモノ (またはジまたはトリ) アリール低級アルキルであり、ZはNまたはCHである) または



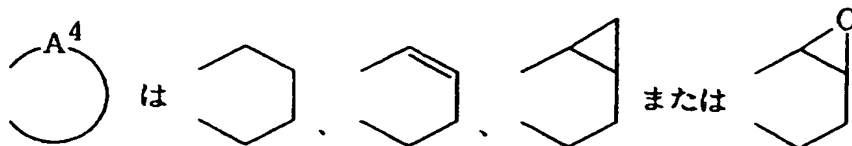
(式中、 $-A^7-$ は

25



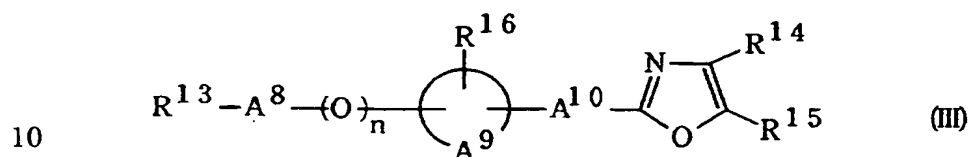
(R^{12} は水素または低級アルキルである) であり、 Q^2 はNまたはCHであり、

R^{10} はアリールであり、 R^{11} はアリールである) であり、



である。] ;

または、つぎの化合物 (III) :



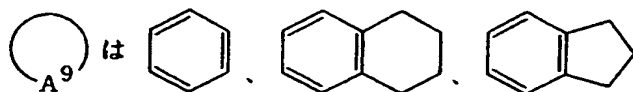
[式中、 R^{13} はカルボキシまたは保護されたカルボキシであり、

R^{14} は 1 個以上の適当な置換基を有してもよいアリールであり、

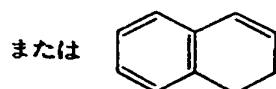
R^{15} は 1 個以上の適当な置換基を有してもよいアリールであり、

15 R^{16} は水素、低級アルキル、ヒドロキシまたはアリールであり、

A^8 は低級アルキレンであり、



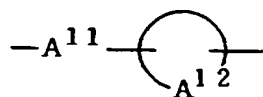
20



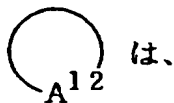
であり、

$-A^{10}-$ は

25



(式中、 $-A^{11}-$ は単結合、 $-CH_2-$ または $-CO-$ であり、



- シクロ (C 5 ~ C 8) アルケン、シクロ (C 7 ~ C 8) アルカン、ビスシクロヘプタン、ビスシクロヘプテン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、アゼチジン、ピロリジンまたはピペリジンであって、それらは各々に 1 個以上の適当な置換基を有していてもよい) または
- 5 $-X-A^{13}-$ (式中、 $-X-$ は $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^{17})-$ (R^{17} は水素、低級アルキルまたはアシルである) であり、
- 10 A^{13} は 1 個以上の適当な置換基を有していてもよい低級アルキレンである) であり、
- n は 0 または 1 である。] ;

またはそれらの医薬として許容しうる塩類である。

- 化合物 (I) ~ (I I I) の医薬として許容しうる好適な塩類は、慣用の無毒性の塩類であり、それらとしては、アルカリ金属塩 (たとえばナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩 (たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など) などの金属塩、アンモニウム塩、有機塩基塩 (たとえばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩など)、有機酸塩 (たとえば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、蟻酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩など)、無機酸塩 (たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、燐酸塩など)、アミノ酸 (たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など) との塩などが挙げられる。
- 15 20

- この発明の化合物 (I) ~ (I I I) および医薬として許容されるそれらの塩
- 25 は、1 個またはそれ以上の不斉中心を含むことがあり、したがってそれらが鏡像異性体またはジアステレオ異性体として存在することがあり、この発明は、混合物および個々の異性体の両方を包含する。

この発明の化合物 (I) ~ (I I I) および医薬として許容されるその塩は、溶媒和化合物の形態であることもあり、これもこの発明の範囲に含まれる。好ま

しい溶媒和化合物としては、水和物、エタノレートなどを挙げることができる。

生物学的研究に適した化合物 (I) ~ (I I I) の放射能標識誘導体もまた、この発明の範囲に含まれる。

- 5 本明細書の上記および以下の記述において、本発明がその範囲内に包含する種々の定義の好適な例および具体例を、以下に詳細に説明する。

「低級」なる語は、とくに断らない限り、1 ~ 6 個の炭素原子を意味するものとする。

- 10 好適な「アリール」ならびに「モノ (またはジまたはトリ) アリール低級アルキル」なる表現における好適な「アリール部分」としては、フェニル、ナフチルなどが挙げられる。

好適な「低級アルキレン」としては、炭素原子数 1 ~ 6 の直鎖状または分枝鎖状のもの、たとえばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどが挙げられ、好ましいのは炭素原子数 1 ~ 3 のものである。

- 15 好適な「低級アルキル」ならびに「モノ (またはジまたはトリ) アリール低級アルキル」なる表現における好適な「低級アルキル部分」としては、炭素原子数 1 ~ 6 の直鎖状または分枝鎖状のもの、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、ペンチル、第三級ペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、好ましいのは炭素原子数 1 ~ 4 のもの
20 である。

好適な「保護されたカルボキシ」としては、エステル化されたカルボキシなどが挙げられる。

- 25 エステル化されたカルボキシのエステル部分の好適な例としては、(1) 低級アルキルエステル (たとえばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、第三級ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルなど)、それらは少なくとも 1 個の適当な置換基を有していてもよく、たとえば、低級アルカノイルオキシ低級アルキルエステル [たとえばアセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステ

- ル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1
(または2) - アセトキシエチルエステル、1 (または2または3) - アセトキシ
プロピルエステル、1 - (または2または3または4) - アセトキシブチルエ
5 1 (または2) - プロピオニルオキシエチルエステル、1 (または2ま
たは3) - プロピオニルオキシプロピルエステル、1 (または2) - ブチリルオ
キシエチルエステル、1 (または2) - イソブチリルオキシエチルエステル、1
(または2) - ピバロイルオキシエチルエステル、1 (または2) - ヘキサノイ
ルオキシエチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、2 - エチルブチ
リルオキシメチルエステル、3, 3 - ジメチルブチリルオキシメチルエステル、
10 1 (または2) - ペンタノイルオキシエチルエステルなど]、低級アルキルス
ホニルオキシ低級アルキルエステル (たとえば2 - メシルエチルエステルなど)
、モノ (またはジまたはトリ) ハロ低級アルキルエステル (たとえば2 - ヨード
エチルエステル、2, 2, 2 - トリクロロエチルエステルなど)、低級アルコキ
シカルボニルオキシ低級アルキルエステル (たとえばメトキシカルボニルオキシ
15 メチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、2 - メトキシカル
ボニルオキシエチルエステル、1 - エトキシカルボニルオキシエチルエステル、
1 - イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステルなど)、フタリジリデン低
級アルキルエステル、(5 - 低級アルキル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソール
- 4 - イル) 低級アルキルエステル [たとえば (5 - メチル - 2 - オキソ - 1,
20 3 - ジオキソール - 4 - イル) メチルエステル、(5 - エチル - 2 - オキソ - 1
、3 - ジオキソール - 4 - イル) メチルエステル、(5 - プロピル - 2 - オキシ
- 1, 3 - ジオキソール - 4 - イル) エチルエステルなど] ;
(2) 低級アルケニルエステル (たとえばビニルエステル、アリルエステルなど
) ;
25 (3) 低級アルキニルエステル (たとえばエチニルエステル、プロピニルエステ
ルなど) ;
(4) 少なくとも1個の適当な置換基を有していてもよいモノ (またはジまたは
トリ) フェニル低級アルキルエステルなどの、少なくとも1個の適当な置換基を
有していてもよいアル低級アルキルエステル (たとえばベンジルエステル、4 -

メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3, 4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3, 5-ジ第三級ブチルベンジルエステルなど）；

- 5 (5) 少なくとも1個の適当な置換基を有していてもよいアリアルエステル（たとえばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、第三級ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなど）；

(6) フタリジルエステルなどのものが挙げられる。

- 10 「1個以上の適当な置換基を有していてもよいアリアル」なる表現における好適な「置換基」としては、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、上に例示したごとき低級アルキルなどが挙げられる。

好適な「シクロ低級アルカン」としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタンおよびシクロヘキサンが挙げられる。

- 15 好適な「シクロ低級アルケン」としては、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテンおよびシクロヘキセンが挙げられる。

「各々に1個以上の適当な置換基を有していてもよいシクロ低級アルカンまたはシクロ低級アルケン」なる表現における好適な「置換基」としては、エボキシ、ヒドロキシ、低級アルコキシなどが挙げられる。

- 20 好適な「低級アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、第三級ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

好適な「保護されたヒドロキシ」としては、アシルオキシなどが挙げられる。

- 25 好適な「アシル」ならびに「アシルオキシ」なる表現における好適な「アシル部分」としては、脂肪族アシル基および芳香族環または複素環を含有するアシル基が挙げられる。

そして、該アシルの好適な例としては、低級アルカノイル（たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、オキサリル、スクシニル、ピバロイルなど）；

低級アルコキシカルボニル（たとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなど）；

- 5 低級アルキルスルホニル（たとえばメシル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、ブタンスルホニルなど）；

アレーンスルホニル（たとえばベンゼンスルホニル、トシルなど）；

アロイル（たとえばベンゾイル、トルオイル、キシロイル、ナフトイル、フタロイル、インダンカルボニルなど）；

- 10 アル低級アルカノイル（たとえばフェニルアセチル、フェニルプロピオニルなど）；

アル低級アルコキシカルボニル（たとえばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど）などが挙げられる。

好適な「ハロゲン」としては、塩素、臭素、沃素および弗素が挙げられる。

- 15 好適な「シクロ（C 5～C 8）アルケン」としては、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンテンおよびシクロオクテンが挙げられる。

好適な「シクロ（C 7～C 8）アルカン」としては、シクロヘプタンおよびシクロオクタンが挙げられる。

- 20 好適な「ビスクロヘプタン」としては、ビスクロ〔2. 2. 1〕ヘプタンなどが挙げられる。

好適な「ビスクロヘプテン」としては、ビスクロ〔2. 2. 1〕ヘプテン（たとえばビスクロ〔2. 2. 1〕ヘプト-2-エンなど）などが挙げられる。

- 25 「シクロ（C 5～C 8）アルケン、シクロ（C 7～C 8）アルカン、ビスクロヘプタン、ビスクロヘプテン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、アゼチジン、ピロリジンまたはピペリジンであって、各々に1個以上の適当な置換基を有していてもよい」なる表現における好適な「置換基」としては、イミノ、ヒドロキシ、オキソ、上に例示したごときアシル、イミノ保護基などが挙げられる。

好適な「イミノ保護基」としては、モノ（またはジまたはトリ）アリアル低級

アルキルなどが挙げられる。

「1個以上の適当な置換基を有していてもよい低級アルキレン」なる表現における好適な「置換基」としては、上に例示したごとき低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル（たとえばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシルなど）などが挙げられる。

化合物（I）の好ましい具体例はつぎの通りである：

R^1 がカルボキシ、または保護されたカルボキシ（より好ましくはエステル化されたカルボキシ、とくに好ましくは低級アルコキシカルボニル）であり、

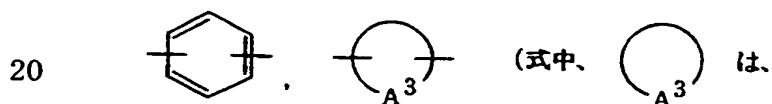
10 R^2 が1～3個（より好ましくは1個）の適当な置換基を有していてもよいアリール（より好ましくはフェニルまたは低級アルキルフェニル）であり、

R^3 が1～3個（より好ましくは1個）の適当な置換基を有していてもよいアリール（より好ましくはフェニルまたは低級アルキルフェニル）であり、

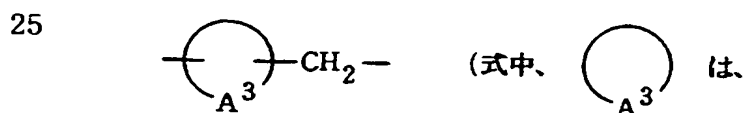
15 A^1 が低級アルキレン（より好ましくはC1～C3アルキレン、とくに好ましくはメチレン）であり、

A^2 が単結合、または低級アルキレン（より好ましくはC1～C3アルキレン、とくに好ましくはメチレン）であり、

— Q^1 —は

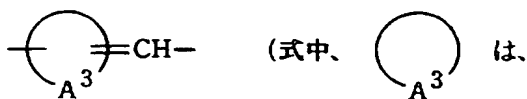


エポキシ、ヒドロキシおよび低級アルコキシからなる群から選ばれた1個の置換基を有していてもよいシクロ低級アルカンであるか、もしくはシクロ低級アルケンである）であるか、



エポキシおよびヒドロキシからなる群から選ばれた1個の置換基を有していてもよいシクロ低級アルカンであるか、もしくはシクロ低級アルケンである）である

か、または、



5 シクロ低級アルカンである) であるもの。

化合物 (I I) の好ましい具体例はつぎの通りである：

R¹ がカルボキシ、または保護されたカルボキシ (より好ましくはエステル化されたカルボキシ、とくに好ましくは低級アルコキシカルボニル) であり、

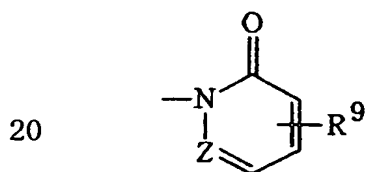
10 R⁵ が水素、ヒドロキシ、または保護されたヒドロキシ (より好ましくはアシルオキシ) であり、

R⁶ が水素、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ (より好ましくはアシルオキシ)、低級アルキルまたはハロゲンであり、

A⁵ が低級アルキレン (より好ましくはC 1～C 3アルキレン、とくに好ましくはメチレン) であり、

15 A⁶ が単結合、または低級アルキレン (より好ましくはC 1～C 3アルキレン、とくに好ましくはメチレンまたはエチレン) であり、

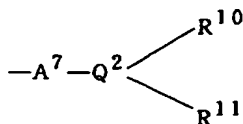
—R⁸ が



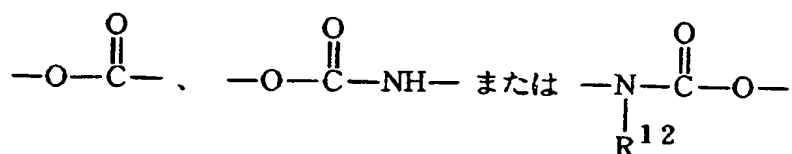
(式中、R⁹ は

ジアリール低級アルキル (より好ましくはジフェニル低級アルキル、とくに好ましくはジフェニルメチル) であり、ZはNまたはCHである) または

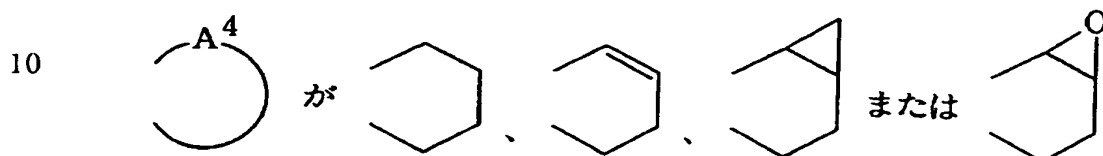
25



(式中、—A⁷—は



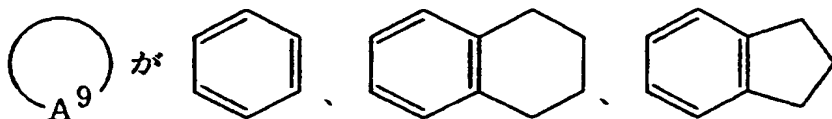
- 5 (R¹²は水素または低級アルキルである) であり、
 Q² はNまたはCHであり、
 R¹⁰はアリール (より好ましくはフェニル) であり、
 R¹¹はアリール (より好ましくはフェニル) である) であり、



であるもの。

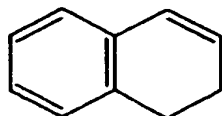
化合物 (I I I) の好ましい具体例はつぎの通りである：

- 15 R¹³がカルボキシ、または保護されたカルボキシ (より好ましくはエステル化されたカルボキシ、とくに好ましくは低級アルコキシカルボニル) であり、
 R¹⁴が低級アルキルを有していてもよいアリール (より好ましくはフェニルまたは低級アルキルフェニル、とくに好ましくはフェニルまたはC 1～C 4アルキルフェニル) であり、
 20 R¹⁵が低級アルキルを有していてもよいアリール (より好ましくはフェニルまたは低級アルキルフェニル、とくに好ましくはフェニルまたはC 1～C 4アルキルフェニル) であり、
 R¹⁶が水素、低級アルキル (より好ましくはC 1～C 4アルキル、とくに好ましくはメチル)、ヒドロキシまたはアリール (より好ましくはフェニル) であり、
 25 、
 A⁸ が低級アルキレン (より好ましくはC 1～C 4アルキレン、とくに好ましくはメチレンまたはエチレン) であり、



5

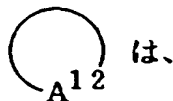
または



であり、

—A¹⁰—が(式中、—A¹¹—は単結合、—CH₂—または—CO—であり、

10



シクロ (C 5～C 8) アルケン、シクロ (C 7～C 8) アルカン、ビスシクロヘプタン (より好ましくはビスシクロ [2. 2. 1] ヘプタン)、ビスシクロヘプテン (より好ましくはビスシクロ [2. 2. 1] ヘプテン、とくに好ましくはビスシクロ [2. 2. 1] ヘプトー2-エン)、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、アゼチジン、ピロリジンもしくはピペリジンであって、それらは各々にイミノ、オキソ、アシル (より好ましくは低級アルカノイル、とくに好ましくはC 1～C 4アルカノイル) およびイミノ保護基 (より好ましくはモノ (またはジまたはトリ) フェニル低級アルキル、とくに好ましくはフェニル低級アルキル) からなる群から選ばれた 1～3 個 (より好ましくは 1 個または 2 個) の適当な置換基を有していてもよい)、または、

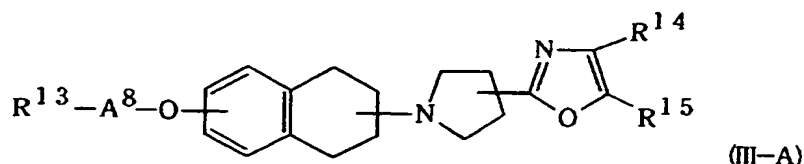
—X—A¹³— (式中、—X—は—O—、—S—もしくは—N (R¹⁷) — (R¹⁷ は水素、低級アルキル (より好ましくはC 1～C 4アルキル) であるかもしくはアシル (より好ましくは低級アルカノイル、とくに好ましくはC 1～C 4アルカノイル) であり)、A¹³は、低級アルキル (より好ましくはC 1～C 4アルキル) およびヒドロキシ低級アルキル (より好ましくはヒドロキシC 1～C 4アルキル) からなる群から選ばれた 1～3 個 (より好ましくは 1 個) の適当な置換基を有していてもよい低級アルキレン (より好ましくはC 1～C 4アルキレン、とくに

好ましくはメチレンまたはエチレン) である) であり、

n は 0 または 1 であるもの。

化合物 (I I I) のより好ましい化合物は、次式 (I I I - A) の化合物である :

5



[式中、 R^{13} はカルボキシ、または保護されたカルボキシ (より好ましくはエステル化されたカルボキシ、とくに好ましくは低級アルコシカルボニル) であり、

R^{14} はフェニル、または低級アルキルフェニル (より好ましくは C 1 ~ C 4 アルキルフェニル) であり、

R^{15} はフェニル、または低級アルキルフェニル (より好ましくは C 1 ~ C 4 アルキルフェニル) であり、

A^8 は低級アルキレン (より好ましくは C 1 ~ C 4 アルキレン、とくに好ましくはメチレン) である。]

本発明のとくに好ましいノンプロスタノイドープロスタグランジン 1_2 アゴニストは、[3 - [[(1 S) - 2 - (4, 5 - ジフェニルオキサゾール - 2 - イル) - 2 - シクロヘキセン - 1 - イル] メチル] フェノキシ] 酢酸、[3 - [[(1 S) - 2 - (4, 5 - ジフェニルオキサゾール - 2 - イル) - 2 - シクロペンテン - 1 - イル] メチル] フェノキシ] 酢酸、N, N - ジフェニルカルバミン酸 [[(2 R) - 5 - (カルボキシメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフト - 2 - イル] メチル] エステル、(1 R) - 1 - [(2 R) - 2 - (4, 5 - ジフェニルオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 5 - カルボキシメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン、[3 - [[(2 R) - 2 - (4, 5 - ジフェニルオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] メチル] フェノキシ] 酢酸またはそれらの塩である。

一般式 (I)、(I I) および (I I I) の化合物ならびに上記した特定の化

化合物は新規かまたは既知の化合物であり、下記の刊行物に記載されている方法またはそれと類似の方法によって調製できる（これらの公報を引用し、これをもって本明細書の一部とする。）。

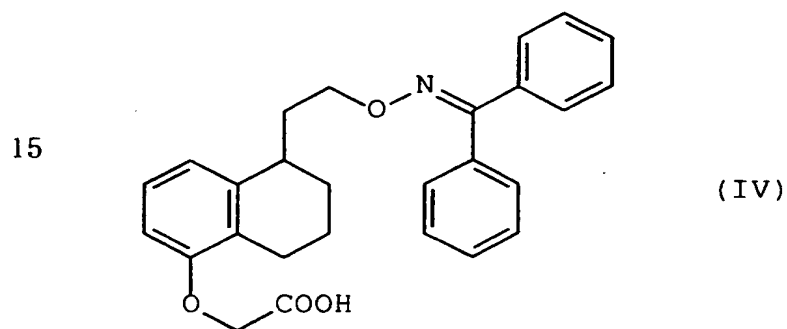
国際公開番号：WO 95/17393

5 国際公開番号：WO 95/24393

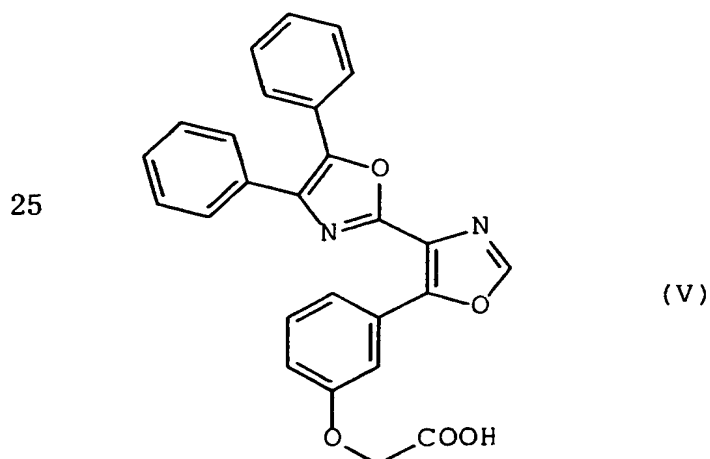
国際公開番号：WO 97/03973

本発明で用いるノンプロスタノイドープロスタグランジン12アゴニストの別の好ましい例としては、

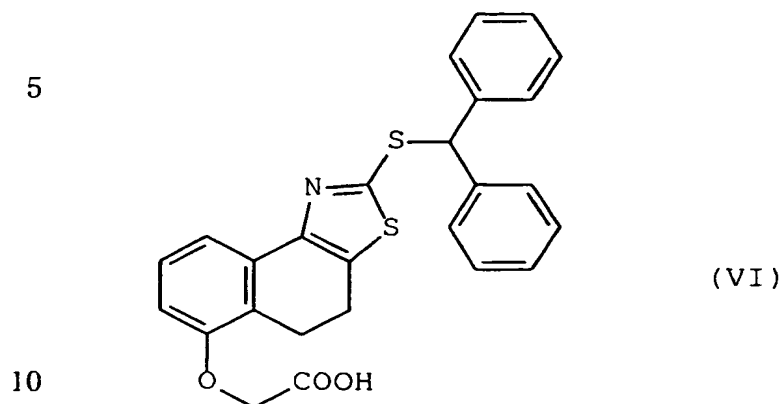
(1) 欧州特許公開番号EP578847A、EP548949A、EP542
10 203A1、EP581187AまたはEP558062A（これらの公報を引用し、これをもって本明細書の一部とする。）に記載の縮合ベンゼンオキシ酢酸誘導体、好ましくは、下記式(IV)の化合物またはその塩：



(2) 米国特許番号US5348969（この公報を引用し、これをもって本明細書の一部とする。）に記載のフェノキシ酢酸誘導体、好ましくは、下記式(V)の化合物またはその塩：



(3) 国際公開番号WO 98/13356 (この公報を引用し、これをもって本明細書の一部とする。)に記載の三環性化合物、好ましくは、下記式(VI)の化合物またはその塩:



などがあげられる。

本発明の皮膚潰瘍の予防および／または治療用医薬組成物は、医薬製剤の形態、たとえば、ノンプロスタノイドープロスタグランジン₁、アゴニストを活性成分として含有し、経直腸、経肺（経鼻または経口腔吸入）、経鼻、眼内、外用（
15 局所）、経口または非経口（皮下、静脈内および筋肉内を含む）投与または吹入れに適した固体、半固体または液体（たとえば錠剤、ペレット剤、トローチ剤、カプセル剤、坐剤、クリーム剤、軟膏剤、エアゾール剤、散剤、液剤、乳剤、懸濁剤など）の形態で使用できる。

この発明の医薬組成物は、製薬目的で慣用されている種々の有機または無機担
20 体物質、たとえば賦形剤（たとえばスクロース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、磷酸カルシウム、炭酸カルシウムなど）、結合剤（たとえばセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、スクロース、デンプンなど）、崩壊剤（たとえばデ
25 ンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルデンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、磷酸カルシウム、クエン酸カルシウムなど）、滑沢剤（たとえばステアリン酸マグネシウム、タルク、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、香味剤（たとえばクエン酸、メントール、グリシン、橙皮末など）、保存剤（たとえば安息香酸

- ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、安定剤（たとえばクエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸など）、懸濁剤（たとえばメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸アルミニウムなど）、分散剤、水性希釈剤（たとえば水）、基剤ワックス（たとえばカカオ脂、ポリエチレングリコール、白色ワセリンなど）を含有することができる。

有効成分は、通常、単位用量 $0.01 \text{ mg/kg} \sim 50 \text{ mg/kg}$ で 1 日 1 ～ 4 回投与すればよい。しかしながら、上記の用量は、患者の年齢、体重、状態または投与法に応じて、増減することができる。

- ローション、ゲルおよびクリームとして投与する場合は、 $0.0001 \sim 10\%$ （好ましくは、 $0.01 \sim 5\%$ ）濃度の活性物質を毎日数回、例えば毎日 2 から 5 回局所に投与することができる。

発明を実施するための最良の形態

- 本発明でノンプロスタノイドープロスタグランジン 12 アゴニストの代表例として試験化合物に用いた N, N-ジフェニルカルバミン酸 [[(2R)-5-(カルボキシメトキシ)-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル] メチル] エステルは、国際公開番号 WO 95/24393 号公報に記載の方法およびそれに類似する方法にしたがって合成できるほか、下記の方法によっても合成できる。

20 実施例 1

- オキシ塩化リン 300 ml を $5 \sim 10^\circ\text{C}$ に冷却し、(1R, 3S)-1, 2, 2-トリメチルシクロペンタン-1, 3-ジカルボン酸 (150.0 g) を加え、懸濁攪拌する。発熱、発泡に注意しながら、 $5 \sim 10^\circ\text{C}$ で五塩化リン 156.0 g を分割添加する。発熱、発泡が納まってから五塩化リン 390.0 g を加え、
25 15 時間還流する（約 110°C ）。反応液を $20 \sim 30^\circ\text{C}$ に冷却し、発熱、発泡に注意しながら $70 \sim 80^\circ\text{C}$ の硫酸水溶液（濃硫酸 $6.75 \text{ g/水 } 1350 \text{ ml}$ ）中に滴下する（結晶析出する）。反応液を 8 時間還流し（約 105°C ）、反応液が均一系になっていることを確認する。反応液を $20 \sim 30^\circ\text{C}$ に冷却し、ジクロロメタン 1200 ml で抽出する。水層をジクロロメタン 750 ml で 2 回再抽

出し、これらのジクロロメタン層を合わせ、20%食塩水溶液750mlで2回洗淨する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮乾固する（結晶析出する。）。トルエン150mlで置換濃縮を行い、濃縮残渣にトルエン300mlを加え、還流温度（約110℃）で結晶を完全に溶解する。1時間以上かけて0
5 ～5℃に冷却し、同温にて1時間熟成する（約85℃で結晶析出する。）。晶折液を濾過し、トルエン150mlで洗淨する。含水結晶を一夜乾燥し、(1S, 4R)-4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸66.77gを紫色結晶として得る。

¹H-NMR (CD₃OD, δ)

10 0.94 (3H, s), 1.09 (6H, s), 1.54-1.68 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.41-2.55 (1H, m)

MASS (ESI (+))

221.3 (M+Na)

【0001】

15 実施例2

ジメチルフォルムアミド500mlに室温下、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソ-5-ヒドロキシナフタレン100.0g、粉碎炭酸カリウム85.2gを加え、懸濁攪拌する。同温で30分間攪拌後、塩化ベンジル78.1gを加え、85～90℃で8時間攪拌する。反応液を10℃以下に冷却し、水10
20 00mlを加えて粉碎炭酸カリウムを完全に溶解する。室温下、トルエン800mlで抽出し、トルエン層を分取する。一方、水層をトルエン500mlで再抽出する。これらのトルエン層を合わせて1N水酸化ナトリウム水溶液500ml、水500ml、20%食塩水500mlで順次洗淨する。得られた5-ベンジルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-オキソナフタレンのトルエン溶
25 液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過する。

¹H-NMR (CDCl₃, δ) 2.04-2.17 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=5.9), 2.96 (2H, t, J=6.1), 5.09 (2H, s), 7.07 (1H, m), 7.20-7.46 (6H, m), 7.67 (1H, m)

MASS (ESI (+), m/z)

275.3 (M+Na)

実施例3

実施例2で得られた5-ベンジルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-
5 オキシナフタレンのトルエン溶液にエタノール500mlを加える。室温下、
水素化ホウ素ナトリウム23.3gを加え、1時間還流する(約78℃)。反応
終了後、5℃以下に冷却し、予め調製した5~10℃の10%クエン酸水溶液5
00ml中に滴下する。発泡がなくなるまで攪拌し、室温下、15%炭酸水素ナ
トリウム水溶液500ml、20%食塩水溶液500mlで順次洗浄する。得ら
10 れた5-ベンジルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフトールのト
ルエン溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過する。

¹H-NMR (CDCl₃, δ)

1.67-2.04 (4H, m), 2.54-2.91 (2H, m), 4.7
3 (1H, br), 5.04 (2H, s), 6.78 (1H, m), 7.03
15 -7.45 (7H, m)

MASS (ESI (+), m/z)

277.2 (M+Na)

実施例4

実施例3で得られた5-ベンジルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-
20 ナフトールのトルエン溶液に硫酸水素カリウム42gを加える。反応液を昇温
し、内温が110℃になるまで溶媒を留去する。その後1時間還流し、15℃以
下に冷却する。反応液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液500ml、5%炭酸水
素ナトリウム水溶液500ml、20%食塩水溶液500mlで順次洗浄した。
得られた5-ベンジルオキシ-3, 4-ジヒドロナフタレンのトルエン溶液を無
25 水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過する。

¹H-NMR (CDCl₃, δ)

2.23-2.34 (2H, m), 2.86 (2H, t, J=8.7), 5.
05 (2H, s), 5.98-6.07 (1H, m), 6.43 (1H, m)
, 6.68 (1H, d, J=7.4), 6.79 (1H, d, J=8.3),

7. 08 (1H, m), 7. 20-7. 45 (5H, m)

実施例5

実施例4で得られた5-ベンジルオキシ-3, 4-ジヒドロナフタレンのトルエン溶液を5℃付近に冷却する。m-クロロ過安息香酸133. 1gを発熱に注意しながら25℃以下で加える。20~25℃で1時間攪拌し、10℃以下に冷却する。反応液を予め調製した(ヒドロサルファイトナトリウム100g+水酸化ナトリウム25g)/水1000ml溶液で2回、10%食塩水溶液500ml、20%食塩水溶液500mlで順次洗浄する。得られた4-ベンジルオキシ-1a, 2, 3, 7b-テトラヒドロナフト[1, 2-b]オキシレンのトルエン溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過する。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ)

1. 55-1. 79 (1H, m), 2. 28-2. 44 (2H, m), 3. 05-3. 13 (1H, m), 3. 73 (1H, m), 3. 84 (1H, d, $J=4. 2$), 5. 06 (2H, s), 6. 92 (1H, d, $J=8. 0$), 7. 03-7. 41 (7H, m)

MASS (ESI (+), m/z)

275. 1 ($M+Na$)

実施例6

実施例5で得られた4-ベンジルオキシ-1a, 2, 3, 7b-テトラヒドロナフト[1, 2-b]オキシレンのトルエン溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物11. 7gを加え、85~90℃で1時間攪拌する。反応液を5~10℃に冷却し、不溶物を濾過する。濾液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液500ml、水500ml、20%食塩水溶液500mlで順次洗浄する。得られた5-ベンジルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-オキソナフタレノンのトルエン溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過する。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ)

2. 52 (2H, t, $J=7. 0$), 3. 15 (2H, t, $J=6. 6$), 3. 58 (2H, s), 5. 09 (2H, s), 6. 75 (1H, d, $J=7. 6$), 6. 85 (1H, d, $J=8. 2$), 7. 13-7. 46 (6H, m)

MASS (ESI (+), m/z)

275.3 (M+Na)

実施例 7

5 攪拌下、実施例 6 得られた 5-ベンジルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-オキソナフタレノンのトルエン溶液にトリメチルスルホキソニウムヨージド 91.5 g、t-ブトキシカリウム 46.6 g を順次加え、75~80℃で 3 時間攪拌する。反応液を 15℃以下に冷却し、水 874 ml、20%食塩水溶液 437 ml で順次洗浄を行う。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濃縮乾固する。濃縮残渣に酢酸エチル 164 ml を加えて溶解し、不溶物を
10 濾過する。

γ-アルミナ 500 g を酢酸エチルに懸濁し、カラムに仕込む。濃縮残渣の酢酸エチル溶液を γ-アルミナカラムに仕込み、酢酸エチル 1000 ml を通液する。分取した酢酸エチル溶液を濃縮乾固し、5-ベンジルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロスピロ [ナフタレン-2, 2'-オキシラン] 68.25 g (15 定量値) を黒褐色の油状物として得る。

¹H-NMR (CDCl₃, δ)

1.88 (2H, t, J=6.7), 2.76 (2H, s), 2.93-3.14 (4H, m), 5.08 (2H, s), 6.73 (2H, d, J=8.7), 7.10 (1H, d, J=7.9), 7.25-7.47 (5H, m)

20 MASS (ESI (+), m/z)

289.2 (M+Na)

実施例 8

5-ベンジルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロスピロ [ナフタレン-2, 2'-オキシラン] 68.25 g (定量値) にテトラヒドロフラン 1365 ml
25 、水 410 ml を加え、完全に溶解させる。p-トルエンスルホン酸一水和物 4.87 g を加え、30~35℃で 4 時間攪拌する。反応液を 20℃以下に冷却し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液で pH を 7 付近に調整する。40℃以下で有機溶媒 (テトラヒドロフラン) のみ濃縮し、酢酸エチル 1024 ml で抽出する。有機層を 20%食塩水溶液 340 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥す

る。40℃以下で濃縮乾固し、トルエンで置換濃縮する（結晶析出する。）。濃縮残渣にトルエン410ml、n-ヘプタン273mlを加え、70～75℃で完全に溶解する。1時間以上かけて5～10℃に冷却し（45℃付近で結晶析出）、同温にて1時間熟成する。晶析液を濾過し、トルエン-n-ヘプタン混合溶媒（3：2）137mlで洗浄する。含水結晶を一夜乾燥し、（5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル）メタノールの粗製物44.05gを微黄色結晶として得る。

（5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル）メタノールの粗製物6.00gにトルエン30mlを加え、70～75℃で完全に溶解する。30分間以上かけて20～25℃に冷却し（55℃付近で結晶析出）、同温にて1時間熟成する。晶析液を濾過し、トルエン12mlで洗浄する。含水結晶を一夜乾燥し、（5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル）メタノール5.44gを白色結晶として得る。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ)

1.69–1.99 (2H, m), 2.04 (2H, br), 2.84–2.90 (4H, m), 3.56 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.69–6.76 (2H, m), 7.09 (1H, t, $J=7.9$), 7.25–7.47 (5H, m)

20 MASS (ESI (+), m/z)

307.2 ($M+Na$)

実施例9

ジメチルホルムアミド12.5mlに（5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル）メタノール2.50g、（1S, 4R）-4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸3.14g、4-ジメチルアミノピリジン0.32gを加え、完全に溶解する。反応液を5～10℃に冷却し、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩3.71gを加え、1時間攪拌する。反応液に水25mlを加え、酢酸エチル125mlで抽出

する。酢酸エチル層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液25ml、5%炭酸水素ナトリウム水溶液25ml、20%食塩水溶液25mlで順次洗浄し、濃縮乾固する。濃縮残渣にn-ヘプタン50mlを加え、液量約38mlになるまで濃縮する。n-ヘプタン12.5mlを加え、20~25℃で1時間熟成する。晶析液を濾過し、n-ヘプタン20mlで洗浄する。含水結晶を一夜乾燥し、(1S, 4R)-4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸[(5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル)メチル]エステル3.92gを白色結晶として得る。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ)

1.00 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.13 (3H, s), 1.64-2.54 (7H, m), 2.86-2.90 (4H, m), 4.24 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.68-6.77 (2H, m), 7.10 (1H, t, $J=8.0$), 7.26-7.46 (5H, m)

15 MASS (ESI (+), m/z)

487.2 (M+Na)

実施例10

エタノール210mlに(1S, 4R)-4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸[(5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル)メチル]エステル3.50gを加え、75~78℃に昇温し、完全に溶解させる。50~55℃に冷却し、種晶を加え、同温にて30分間攪拌する(結晶析出する。)。晶析液を30分間以上かけて25~27℃に冷却し、同温にて1時間攪拌する。晶析液を濾過し、未変性エタノール28mlで洗浄する。含水結晶を一夜乾燥し、(1S, 4R)-4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-カルボン酸[(2R)-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル)メチル]エステル1.53g (94% de)の白色結晶を得る。

実施例11

エタノール 84 ml に (1S, 4R) - 4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸 [((2R) - 5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メチル] エステル (94% de) 1. 40 g を加え、75~78℃に
 5 昇温し、完全に溶解させる。晶析液を1時間以上かけて25~27℃に冷却し (約55℃で結晶析出する。)、同温にて1時間攪拌する。晶析液を濾過し、未変性エタノール 11 ml で洗浄する。含水結晶を一夜乾燥し、(1S, 4R) - 4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸 [((2R) - 5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メチル] エステル (99% de)
 10 1. 20 g を白色結晶として得る。

¹H-NMR (CDCl₃, δ)

1. 00 (3H, s), 1. 08 (3H, s), 1. 13 (3H, s), 1. 62-2. 54 (6H, m), 2. 84-2. 90 (4H, m), 4. 24
 15 (2H, s), 5. 07 (2H, s), 6. 68-6. 78 (2H, m), 7. 10 (1H, t, J=7. 9), 7. 26-7. 46 (5H, m)

MASS (ESI (+), m/z)

487. 2 (M+Na)

実施例 12

20 テトラヒドロフラン 80 ml、メタノール 80 ml と水 6 ml の混合溶媒に (1S, 4R) - 4, 7, 7-トリメチル-3-オキソ-2-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-1-カルボン酸 [((2R) - 5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メチル] エステル (99% de) 8. 00 g を加え、攪拌する。20~25℃で24%水酸化ナトリウム水溶液 6 ml を添加し、同温にて1時間攪拌する。水 80 ml を加え、1
 25 N塩酸水溶液を用いて pH 6~7 に調整する。有機溶媒 (テトラヒドロフラン、メタノール) を濃縮し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 80 ml を加え、20~25℃で1時間熟成する。晶析液を濾過し、水 80 ml で洗浄する。含水結晶を一夜乾燥し、((2R) - 5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3,

4-テトラヒドロナフト-2-イル) メタノールの白色結晶 4.70 g を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ)

1.70-1.97 (4H, m), 2.85-2.91 (4H, m), 3.57 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.70-6.76 (2H, m),
 5 7.10 (1H, t, $J=7.9$), 7.25-7.46 (5H, m)

MASS (ESI (+) m/z)

307.2 (M+Na)

実施例 13

ピリジン 20 ml に ((2R)-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1,
 10 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メタノール 4.00 g を加え、溶解する。ジフェニルカルバミルクロライド 9.78 g を加え、95~100°C で 14 時間攪拌する。反応液を 55~60°C に冷却し、同温にてメタノール 40 ml を滴下し、さらに水 20 ml を滴下する。晶析液を 20~25°C に冷却し、
 15 同温にて 1 時間熟成する。晶析液を濾過し、メタノール 40 ml、水 20 ml で 順次洗浄する。含水結晶を一夜乾燥し、ジフェニルカルバミン酸 [((2R)-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メチル] エステルの白色結晶 6.32 g を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ)

1.65-1.88 (2H, m), 2.11 (1H, s), 2.74-2.91 (4H, m), 4.15 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.65
 20 (1H, d, $J=7.7$), 6.72 (1H, d, $J=7.9$), 7.08 (1H, t, $J=7.9$), 7.19-7.42 (15H, m)

MASS (ESI (+), m/z)

502.2 (M+Na)

25 実施例 14

テトラヒドロフラン 180 ml とメタノール 60 ml の混合溶媒にジフェニルカルバミン酸 [((2R)-5-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフト-2-イル) メチル] エステル 6.00 g を加え、溶解する。蟻酸アンモニウム 2.37 g/水 18 ml 溶液及び 10% Pd-C 0

36 g/水 12 ml 懸濁液を順次加え、25～30℃で2時間攪拌する。反応液を濾過し、濾過した10% Pd-Cを50%メタノール12 mlで洗浄する。濾液及び洗液を合わせ、有機溶媒（テトラヒドロフラン、メタノール）を濃縮する。濃縮残渣を酢酸エチル120 mlで抽出し、20%食塩水溶液30 mlで2
 5 回洗浄し、抽出液を濃縮乾固する（結晶析出する）。濃縮残渣にトルエン60 mlを加えて60～65℃に昇温し、同温でn-ヘプタン60 mlを1時間かけて滴下する。晶析液を30分間以上かけて5～10℃に冷却し、同温にて1時間熟成する。晶析液を濾過し、n-ヘプタン30 mlで洗浄する。含水結晶を一夜乾燥し、ジフェニルカルバミン酸（（2R）-2, 5-ジヒドロキシ-1, 2, 3
 10 , 4-テトラヒドロナフト-2-イル）メチルエステル4.64 gを白色結晶として得る。

¹H-NMR (CD₃OD, δ)

1.19-1.27 (2H, m), 2.52-2.75 (4H, m), 4.09 (2H, d, J=1.5), 6.46 (1H, d, J=7.5), 6.55
 15 (1H, d, J=7.9), 6.89 (1H, t, J=7.8), 7.19-7.40 (10H, m)

MASS (ESI (+), m/z)

412.2 (M+Na)

N, N-ジフェニルカルバミン酸 [[(2R) - 5 - (カルボキシメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフト - 2 - イル] メチル]
 20 エステルは、実施例13で得られたN, N-ジフェニルカルバミン酸 [(2R) - 2, 5 - ジヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフト - 2 - イル) メチル] エステルから国際公開番号WO 95/24393公報記載されている方法またはそれと類似する方法によって合成することもできる。

25 [発明の効果]

ヒトまたは動物における皮膚潰瘍の予防および／または治療のために本発明において使用するノンプロスタノイド-プロスタグランジンI₂ アゴニストの有用性を示すために、その代表的化合物の薬理試験データを以下に示す。

[試験化合物]

(1) N, N-ジフェニルカルバミン酸 [[(2 R) - 5 - (カルボキシメトキシ) - 2 - ヒドロキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフト - 2 - イル] メチル] エステル (以下、試験化合物という)

試験例 1 (db/dbマウス皮膚欠損創モデル)

5 [実験方法]

10 10週齢の雄性C57BL/KsJ db/dbマウス (db/dbマウス) およびそのcontrolであるC57BL/KsJ +m/+mマウス (+m/+mマウス) 背部の毛を除毛クリームで除毛した。3日後、眼科用ハサミを用いて背部正中線を軸とした直径約1.5cmの円形の皮膚を除去し、完全皮膚欠損創を作製した。その後、欠損創部をポリウレタンフィルム剤で覆った。欠損創作製当日から連続18日間、100 μ lの試験化合物溶液または蒸留水 (vehicle) をシリンジにとり、ポリウレタンフィルム剤を通して1日1回塗布した。ポリウレタンフィルム剤は毎日取り替え、3% H_2O_2 で消毒後、薬物を前述の様に塗布した。また、創傷面積をトレース法にて軽麻酔下で原則1日置きに測定した。薬物塗布の初期創傷面積を100%として、各測定日における面積比を算出した。

[実験結果]

db/dbマウスの創傷面積は欠損創作製後初期にわずかに拡大したが、その後経日的に縮小した。+m/+mマウスの創傷面積と比較すると全ての測定日において有意に大きく、治癒の遅延が観察された。これに対して、0.01%および0.1%試験化合物溶液塗布群では創傷面積の初期の拡大は見られず、その後経日的に縮小し、それぞれ欠損創作製7および4日後以降、vehicle塗布群の創傷面積との間に有意 ($p < 0.05$) な差が認められた。最終観察日 (欠損創作製18日後) の創傷面積で比較するとvehicle塗布群では73%の縮小、0.01%および0.1%試験化合物溶液塗布群ではそれぞれ90%および93%の縮小であった。これらの結果から試験化合物は創傷治癒促進作用を有することが明らかとなった。

産業上の利用可能性

以上に述べた本発明のノンプロスタノイド-プロスタグランジン I_2 アゴニストは、ヒトまたは動物における皮膚潰瘍 [たとえば、下肢の潰瘍を含む糖尿病性

皮膚潰瘍、熱傷潰瘍（やけど）、外傷性潰瘍、下腿潰瘍、糖尿病性壊疽など]および褥瘡（床擦れ）など、特に糖尿病性皮膚潰瘍の予防および／または治療に有用である。

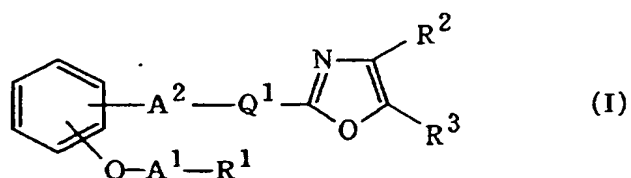
請求の範囲

1. ノンプロスタノイドープロスタグランジン I₂ アゴニストを活性成分とする、ヒトまたは動物における皮膚潰瘍または褥瘡の予防および／または治療用製剤。

2. ノンプロスタノイドープロスタグランジン I₂ アゴニストを活性成分とする、ヒトまたは動物における糖尿病性皮膚潰瘍の予防および／または治療用製剤。

3. ノンプロスタノイドープロスタグランジン I₂ アゴニストが、下記一般式

(I) または医薬として許容されるその塩であるところの請求項 1 または 2 記載の製剤。



[式中、R¹ はカルボキシまたは保護されたカルボキシであり、

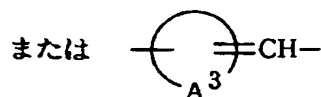
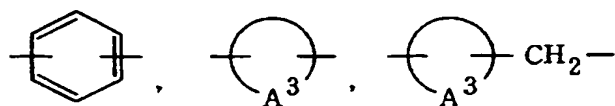
R² は 1 個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールであり、

R³ は 1 個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールであり、

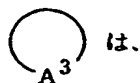
A¹ は低級アルキレンであり、

A² は単結合または低級アルキレンであり、

-Q¹- は



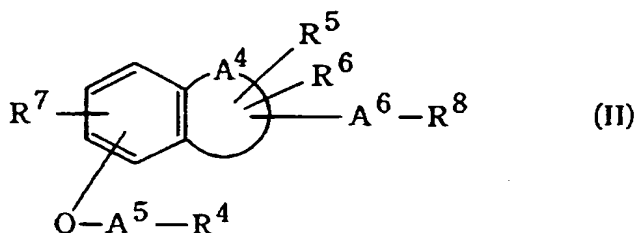
(式中、



シクロ低級アルカンまたはシクロ低級アルケンであって、それらは各々に1個以上の適当な置換基を有していてもよい)である。]

4. ノンプロスタノイドープロスタグランジン I₂ アゴニストが下記一般式 (

5 I 1) または医薬として許容されるその塩であるところの請求項 1 または 2 記載の製剤。



[式中、R¹ はカルボキシまたは保護されたカルボキシであり、

R⁵ は水素、ヒドロキシまたは保護されたヒドロキシであり、

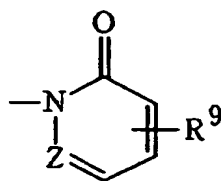
15 R⁶ は水素、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、低級アルキルまたはハロゲンであり、

R⁷ は水素またはハロゲンであり、

A⁵ は低級アルキレンであり、

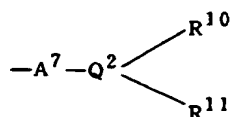
A⁶ は単結合または低級アルキレンであり、

20 -R⁸ は

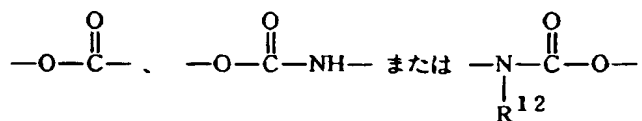


(式中、R⁹ はモノ (またはジまたはトリ) アリール低級アルキルであり、Zは

25 NまたはCHである)、または、

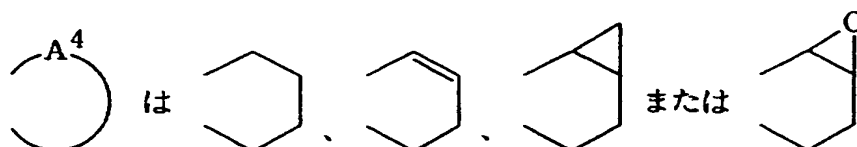


(式中、-A⁷-は



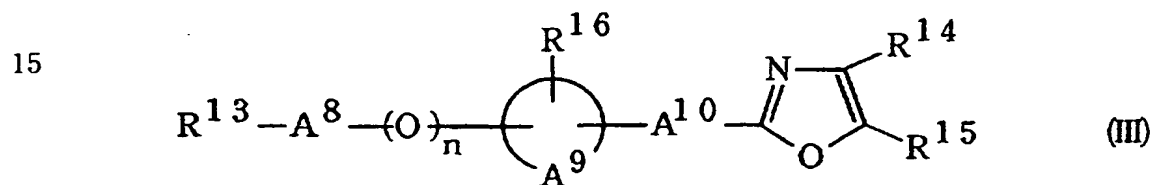
(R^{12} は水素または低級アルキルである) であり、 Q^2 はNまたはCHであり、

5 R^{10} はアリールであり、 R^{11} はアリールである) であり、



10 である。]

5. ノンプロスタノイドープロスタグランジン 1_2 アゴニストが下記一般式 (I I I) または医薬として許容されるその塩であるところの請求項1または2記載の製剤。



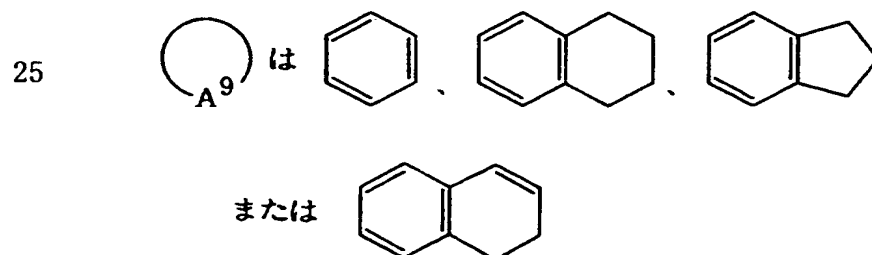
[式中、 R^{13} はカルボキシまたは保護されたカルボキシであり、

20 R^{14} は1個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールであり、

R^{15} は1個以上の適当な置換基を有していてもよいアリールであり、

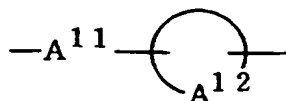
R^{16} は水素、低級アルキル、ヒドロキシまたはアリールであり、

A^8 は低級アルキレンであり、



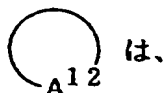
であり、

—A¹⁰—は



5

(式中、—A¹¹—は単結合、—CH₂—または—CO—であり、



- 10 シクロ (C 5～C 8) アルケン、シクロ (C 7～C 8) アルカン、ビスクロヘプタン、ビスクロヘプテン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、アゼチジン、ピロリジンまたはピペリジンであって、それらは各々に 1 個以上の適当な置換基を有していてもよい)、または、

- X—A¹³— (式中、—X—は—O—、—S—または—N (R¹⁷) — (R¹⁷は水素、低級アルキルまたはアシルである) であり、
15 A¹³は 1 個以上の適当な置換基を有していてもよい低級アルキレンである) であり、

n は 0 または 1 である。]

6. ノンプロスタノイドープロスタグランジン I₂ アゴニストが、

- 20 (1) [3—[[(1 S) —2— (4, 5—ジフェニルオキサゾール—2—イル)—2—シクロヘキセン—1—イル] メチル] フェノキシ] 酢酸、
(2) [3—[[(1 S) —2— (4, 5—ジフェニルオキサゾール—2—イル)—2—シクロペンテン—1—イル] メチル] フェノキシ] 酢酸、
(3) N, N—ジフェニルカルバミン酸 [[(2 R) —5— (カルボキシメトキシ)—2—ヒドロキシ—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフト—2—イル] メチル]
25 ル] エステル、
(4) (1 R) —1— [(2 R) —2— (4, 5—ジフェニルオキサゾール—2—イル) ピロリジン—1—イル] —5—カルボキシメトキシ—1, 2, 3, 4—テトラヒドロナフタレン、もしくは

(5) [3-[[(2R) -2- (4, 5-ジフェニルオキサゾール-2-イル)
) ピロリジン-1-イル] メチル] フェノキシ] 酢酸

または医薬として許容されるその塩であるところの請求項1または2記載の製剤

。

- 5 7. ヒトまたは動物における皮膚潰瘍または褥瘡の予防および／または治療用製剤を製造するためのノンプロスタノイドープロスタグランジン I_2 アゴニストの使用。

8. 皮膚潰瘍または褥瘡の予防および／または治療方法であって、それが必要とされるヒトまたは動物に有効量のノンプロスタノイドープロスタグランジン I_2

- 10 アゴニストを投与することを含む予防および／または治療の方法。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03935

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/421, 31/422, 31/27, 31/428,
A61P17/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/421, 31/422, 31/27, 31/428

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1940-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-1999

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X Y | WO, 98/13356, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 02 April, 1998 (02.04.98), Full text; especially, page 48, line 32 & JP, 10-152480, A & EP, 929534, A1 | 1, 2, 7 3-6 |
| Y | WO, 95/17393, A1 (FUJISAWA Pharmaceutical Co. Ltd.), 29 June, 1995 (29.06.95) & EP, 736018, A1 & JP, 9-506894, A & US, 6025375, A | 1, 2, 3, 6, 7 |
| Y | WO, 95/24393, A1 (FUJISAWA Pharmaceutical Co. Ltd.), 14 September, 1995 (14.09.95) & EP, 749424, A1 & JP, 9-509958, A & US, 5763489, A | 1, 2, 4, 6, 7 |
| X Y | WO, 97/3973, A1 (FUJISAWA Pharmaceutical Co. Ltd.), 06 February, 1997 (06.02.97), Full text; especially, page 26, line 11 & EP, 842161, A1 & JP, 11-509191, A & US, 5972965, A | 1, 2, 5, 6, 7 3, 4 |
| Y | EP, 578847, A1 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.), | 1, 2, 7 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

Date of the actual completion of the international search
08 September, 2000 (08.09.00)

Date of mailing of the international search report
19 September, 2000 (19.09.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03935

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| | 19 January, 1994 (19.01.94) & JP, 4-334358, A | |
| Y | EP, 548949, A2 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 June, 1993 (30.06.93) & JP, 5-178832, A & US, 5461045, A | 1,2,7 |
| Y | EP, 542203, A2 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 May, 1993 (19.05.93) & US, 5344836, A & JP, 6-72978, A | 1,2,7 |
| Y | EP, 581187, A1 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 February, 1994 (02.02.94) & JP, 6-87811, A & US, 5480998, A | 1,2,7 |
| Y | EP, 558062, A2 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.), 01 September, 1993 (01.09.93) & JP, 6-56744, A & US, 5378716, A | 1,2,7 |
| Y | Database MEDLINE on STN, Document Number: 97066272, BATTAL M. N. et. al., 'Reduction of progressive burn injury by a stable prostaglandin I2 analogue, beraprost sodium, abstract (BURNS, Vol.22, No.7 (1996), see pp.531-538) | 1-7 |
| Y | JP, 4-243827 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 31 August, 1992 (31.08.92) (Family: none) | 1-7 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03935

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 8 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

THIS PAGE BLANK (USE)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/03935

| | | | |
|--|---|--|--|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) | | | |
| Int. Cl ⁷ A61K45/00, 31/421, 31/422, 31/27, 31/428, A61P17/02 | | | |
| B. 調査を行った分野 | | | |
| 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) | | | |
| Int. Cl ⁷ A61K45/00, 31/421, 31/422, 31/27, 31/428 | | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの | | | |
| 日本国実用新案公報 1940-1992年 | | | |
| 日本国公開実用新案公報 1971-1992年 | | | |
| 日本国登録実用新案公報 1994-1996年 | | | |
| 日本国実用新案登録公報 1996-1999年 | | | |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) | | | |
| MEDLINE (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN) | | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 | |
| X Y | WO, 98/13356, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2. 4月. 1998 (02. 04. 98) 全文, 特に第48頁第32行 & JP, 10-152480, A & EP, 929534, A1 | 1, 2, 7 3-6 | |
| Y | WO, 95/17393, A1 (FUJISAWA Pharmaceutical Co. Ltd.) 29. 6月. 1995 (29. 06. 95) & EP, 736018, A1 & JP, 9-506894, A & US, 6025375, A | 1, 2, 3, 6, 7 | |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 | | | |
| の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 | | | |
| 国際調査を完了した日 08. 09. 00 | | 国際調査報告の発送日 19.09.00 | |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | | 特許庁審査官 (権限のある職員) 田村 聖子 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 | |

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | |
|---------------------|---|-----------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| Y | WO, 95/24393, A1 (FUJISAWA Pharmaceutical Co. Ltd.) 14. 9月. 1995 (14. 09. 95) & EP, 749424, A1 & JP, 9-509958, A & US, 5763489, A | 1, 2, 4, 6, 7 |
| X Y | WO, 97/3973, A1 (FUJISAWA Pharmaceutical Co. Ltd.) 6. 2月. 1997 (06. 02. 97) 全文、特に第26頁第11行 & EP, 842161, A1 & JP, 11-509191, A & US, 5972965, A | 1, 2, 5, 6, 7 3, 4 |
| Y | EP, 578847, A1 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.) 19. 1月. 1994 (19. 01. 94) & JP, 4-334358, A | 1, 2, 7 |
| Y | EP, 548949, A2 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.) 30. 6月. 1993 (30. 06. 93) & JP, 5-178832, A & US, 5461045, A | 1, 2, 7 |
| Y | EP, 542203, A2 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.) 19. 5月. 1993 (19. 05. 93) & US, 5344836, A & JP, 6-72978, A | 1, 2, 7 |
| Y | EP, 581187, A1 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.) 2. 2月. 1994 (02. 02. 94) & JP, 6-87811, A & US, 5480998, A | 1, 2, 7 |
| Y | EP, 558062, A2 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.) 1. 9月. 1993 (01. 09. 93) & JP, 6-56744, A & US, 5378716, A | 1, 2, 7 |
| Y | Database MEDLINE on STN, Document Number: 97066272, BATTAL M. N. et. al. 'Reduction of progressive burn injury by a stable prostaglandin I2 analogue, bera prost sodium, abstract (BURNS, Vol. 22, No. 7 (1996) P. 531-538参照) | 1-7 |
| Y | JP, 4-243827 (住友製薬株式会社) 31. 8月. 1992 (31. 08. 92) (ファミリーなし) | 1-7 |

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT第17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲8は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iV)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

OR BLANK

12T
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|---|---|---|
| Applicant's or agent's file reference. PWO-20023 | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/JP00/03935 | International filing date (day/month/year) 16 June 2000 (16.06.00) | Priority date (day/month/year) 21 June 1999 (21.06.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 45/00, 31/421, 31/422, 31/27, 31/428, A61P 17/02 | | |
| Applicant FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. | | |

| |
|--|
| <p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p> |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p> |

| | |
|---|---|
| Date of submission of the demand 14 December 2000 (14.12.00) | Date of completion of this report 28 March 2001 (28.03.2001) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/03935

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/03935

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 8

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 8
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet for continuation of Box III. 1.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 8

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/JP 00/03935

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1.

Claim 8 pertains to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relates to subject matter which does not require international preliminary examination by this International Preliminary Examining Authority, under the provisions of PCT Article 34(4)(a)(i) and PCT Rule 67(iv).

THIS PAGE BLANK (USFOS)

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

| | | | |
|-------------------------------|--------|-----|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1-7 | YES |
| | Claims | | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | | YES |
| | Claims | 1-7 | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-7 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations

Document 1: WO, 98/13356, A1 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 2 April 1998 (02.04.98); whole text, especially page 48, line 32 & JP, 10-152480, A & EP, 929534, A1

Document 2: WO, 95/17393, A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 June 1995 (29.06.95) & EP, 736018, A1 & JP, 9-506894, A & US, 6025375, A

Document 3: WO, 95/24393, A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 14 September 1995 (14.09.95) & EP, 749424, A1 & JP, 9-509958, A & US, 5763489, A

Document 4: WO, 97/3973, A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 6 February 1997 (06.02.97); whole text, especially page 26, line 11 & EP, 842161, A1 & JP, 11-509191, A & US, 5972965, A

Document 5: EP, 578847, A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 January 1994 (19.01.94) & JP, 4-34358, A

Document 6: EP, 548949, A2 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 June 1993 (30.06.93) & JP, 5-178832, A & US, 5461045, A

Document 7: EP, 542203, A2 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 May 1993 (19.05.93) & US, 5344836,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A & JP, 6-72978, A

Document 8: EP, 581187, A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 2 February 1994 (02.02.94) & JP, 6-87811, A & US, 5480998, A

Document 9: EP, 558062, A2 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 1 September 1993 (01.09.93) & JP, 6-56744, A & US, 5378716, A

Document 10: Database MEDLINE on STN, Document No. 97066272, N. M. Battal et al., "Reduction of progressive burn injury by a stable prostaglandin I₂ analogue, beraprost sodium, abstract (see Burns, Vol. 22, No. 7 (1996), pp. 531-538)

Document 11: JP, 4-243827, (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 31 August 1992 (31.08.92) (Family: none)

Explanation

Document 1, in the designated portion, discloses a non-prostanoid prostaglandin I₂ agonist with a therapeutic effect on decubitus. Moreover, the Japanese publication in the same patent family as Document 1, page 55, right column, lines 15-24, also discloses therapeutic effectiveness for diabetic gangrene and ulcers. Therefore, use of a non-prostanoid prostaglandin I₂ antagonist disclosed in Document 1 for treating these conditions is obvious to a person skilled in the art from said disclosures, and the invention as described in Claims 1, 2 and 7 does not involve an inventive step.

Document 4, page 26, line 11, discloses a non-prostanoid prostaglandin I₂ agonist equivalent to that described in Claims 5 and 6 has a therapeutic effect on bedsores. Therefore, use of a non-prostanoid prostaglandin I₂ agonist described in Claims 5 and 6 for treating this condition is obvious to a person skilled in the art from

THIS PAGE BLANK (USPTO)

said disclosure, and the invention as disclosed in Claims 1, 2, 5, 6 and 7 does not involve an inventive step.

Document 1 discloses the therapeutic effect of a prostaglandin I₂ agonist on decubitus and its therapeutic effectiveness against diabetic gangrene and ulcers; therefore, taking other prostaglandin I₂ agonists disclosed in Documents 2-9 with the same action as the prostaglandin I₂ agonist in Document 1 and using them for the same therapeutic application is obvious to a person skilled in the art, and the invention described in Claims 1-7 does not involve an inventive step.

Documents 2, 10 and 11 disclose peripheral circulatory insufficiency as a causative factor of skin ulcers and decubitus, and treatment of these conditions by administration of a prostaglandin analogue or prostaglandin agonist; therefore administration of a substance known to have a similar effect on the peripheral circulation, as disclosed in Documents 3 and 4, is obvious to a person skilled in the art, and the invention described in Claims 1-7 does not involve an inventive step.

THIS PAGE BLANK (USP 10)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03935

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/421, 31/422, 31/27, 31/428,
A61P17/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/421, 31/422, 31/27, 31/428

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1940-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-1999

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
MEDLINE (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X Y | WO, 98/13356, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 02 April, 1998 (02.04.98), Full text; especially, page 48, line 32 & JP, 10-152480, A & EP, 929534, A1 | 1, 2, 7 3-6 |
| Y | WO, 95/17393, A1 (FUJISAWA Pharmaceutical Co. Ltd.), 29 June, 1995 (29.06.95) & EP, 736018, A1 & JP, 9-506894, A & US, 6025375, A | 1, 2, 3, 6, 7 |
| Y | WO, 95/24393, A1 (FUJISAWA Pharmaceutical Co. Ltd.), 14 September, 1995 (14.09.95) & EP, 749424, A1 & JP, 9-509958, A & US, 5763489, A | 1, 2, 4, 6, 7 |
| X Y | WO, 97/3973, A1 (FUJISAWA Pharmaceutical Co. Ltd.), 06 February, 1997 (06.02.97), Full text; especially, page 26, line 11 & EP, 842161, A1 & JP, 11-509191, A & US, 5972965, A | 1, 2, 5, 6, 7 3, 4 |
| Y | EP, 578847, A1 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.), | 1, 2, 7 |



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing
date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means

"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 September, 2000 (08.09.00)

Date of mailing of the international search report
19 September, 2000 (19.09.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (CSPTD)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03935

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| Y | 19 January, 1994 (19.01.94) & JP, 4-334358, A | |
| Y | EP, 548949, A2 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 June, 1993 (30.06.93) & JP, 5-178832, A & US, 5461045, A | 1,2,7 |
| Y | EP, 542203, A2 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 May, 1993 (19.05.93) & US, 5344836, A & JP, 6-72978, A | 1,2,7 |
| Y | EP, 581187, A1 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.), 02 February, 1994 (02.02.94) & JP, 6-87811, A & US, 5480998, A | 1,2,7 |
| Y | EP, 558062, A2 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.), 01 September, 1993 (01.09.93) & JP, 6-56744, A & US, 5378716, A | 1,2,7 |
| Y | Database MEDLINE on STN, Document Number:97066272, BATTAL M. N. et. al., 'Reduction of progressive burn injury by a stable prostaglandin I2 analogue, beraprost sodium, abstract (BURNS, Vol.22, No.7 (1996), see pp.531-538) | 1-7 |
| Y | JP, 4-243827 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 31 August, 1992 (31.08.92) (Family: none) | 1-7 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03935

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 8 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

| | | |
|-----------------------------|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 PWO-20023 | 今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/JP00/03935 | 国際出願日 (日.月.年) 16.06.00 | 優先日 (日.月.年) 21.06.99 |
| 出願人(氏名又は名称) 藤沢薬品工業株式会社 | | |

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☒ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☐ 出願人が提出したものを承認する。

☒ 次に示すように国際調査機関が作成した。
皮膚潰瘍治療剤

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 8 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲8は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iV)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K45/00, 31/421, 31/422, 31/27, 31/428,
A61P17/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K45/00, 31/421, 31/422, 31/27, 31/428

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1940-1992年
 日本国公開実用新案公報 1971-1992年
 日本国登録実用新案公報 1994-1996年
 日本国実用新案登録公報 1996-1999年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X Y | WO, 98/13356, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2. 4月. 1998 (02. 04. 98) 全文, 特に第48頁第32行 & JP, 10-152480, A & EP, 929534, A1 | 1, 2, 7 3-6 |
| Y | WO, 95/17393, A1 (FUJISAWA Pharmaceutical Co. Ltd.) 29. 6月. 1995 (29. 06. 95) & EP, 736018, A1 & JP, 9-506894, A & US, 6025375, A | 1, 2, 3, 6, 7 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 09. 00

国際調査報告の発送日

19.09.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

印

4C

9051

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

THIS PAGE BLANK (USPTO)

関連すると認められる文献

| 文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|---------------|---|-----------------------|
| Y | WO, 95/24393, A1 (FUJISAWA Pharmaceutical Co. Ltd.) 14. 9月. 1995 (14. 09. 95) & EP, 749424, A1 & JP, 9-509958, A & US, 5763489, A | 1, 2, 4, 6, 7 |
| X Y | WO, 97/3973, A1 (FUJISAWA Pharmaceutical Co. Ltd.) 6. 2月. 1997 (06. 02. 97) 全文、特に第26頁第11行 & EP, 842161, A1 & JP, 11-509191, A & US, 5972965, A | 1, 2, 5, 6, 7 3, 4 |
| Y | EP, 578847, A1 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.) 19. 1月. 1994 (19. 01. 94) & JP, 4-334358, A | 1, 2, 7 |
| Y | EP, 548949, A2 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.) 30. 6月. 1993 (30. 06. 93) & JP, 5-178832, A & US, 5461045, A | 1, 2, 7 |
| Y | EP, 542203, A2 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.) 19. 5月. 1993 (19. 05. 93) & US, 5344836, A & JP, 6-72978, A | 1, 2, 7 |
| Y | EP, 581187, A1 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.) 2. 2月. 1994 (02. 02. 94) & JP, 6-87811, A & US, 5480998, A | 1, 2, 7 |
| Y | EP, 558062, A2 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.) 1. 9月. 1993 (01. 09. 93) & JP, 6-56744, A & US, 5378716, A | 1, 2, 7 |
| Y | Database MEDLINE on STN, Document Number: 97066272, BATTAL M. N. et. al. 'Reduction of progressive burn injury by a stable prostaglandin I2 analogue, bera prost sodium, abstract (BURNS, Vol. 22, No. 7 (1996) P. 531-538参照) | 1-7 |
| Y | JP, 4-243827 (住友製薬株式会社) 31. 8月. 1992 (31. 08. 92) (ファミリーなし) | 1-7 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

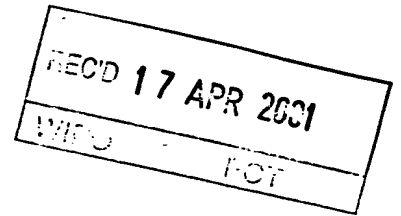
14T
100h

特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]



| | | |
|---|---|-------------------------|
| 出願人又は代理人 の書類記号 PWO-20023 | 今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。 | |
| 国際出願番号 PCT/JPO0/03935 | 国際出願日 (日.月.年) 16.06.00 | 優先日 (日.月.年) 21.06.99 |
| 国際特許分類(IPC) Int. Cl ⁷ A61K45/00, 31/421, 31/422, 31/27, 31/428, A61P17/02 | | |
| 出願人(氏名又は名称) 藤沢薬品工業株式会社 | | |

| |
|---|
| 1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。 |
| 2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。 <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で _____ ページである。 |
| 3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見 |

| | | |
|---|---|---------|
| 国際予備審査の請求書を受理した日 14.12.00 | 国際予備審査報告を作成した日 28.03.01 | |
| 名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官(権限のある職員) 田村 聖子 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 | 4C 9051 |

THIS PAGE BLANK (USPTO:

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | | | | |
|--------------------------|------------|---|-------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> | 明細書 | 第 | _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 明細書 | 第 | _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 明細書 | 第 | _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| | | | | | |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 | _____ | 項、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| | | | | | |
| <input type="checkbox"/> | 図面 | 第 | _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 図面 | 第 | _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 図面 | 第 | _____ | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| | | | | | |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 | _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

: PAGE BLANK (USPTO)

Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 8

理由：

☒ この国際出願又は請求の範囲 8 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 8 は、治療による人体の体の処置方法に関するものであって、PCT 第 34 条 (4) (a) (i) 及び PCT 規則 67.1 (i V) の規定により、この国際予備審査機関が国際予備審査を行うことを要しない対象に係るものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 8 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書 C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ フレキシブルディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲

1-7

有

請求の範囲

無

進歩性(IS)

請求の範囲

1-7

有

請求の範囲

無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲

1-7

有

請求の範囲

無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1 WO, 98/13356, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2. 4月. 1998 (02. 04. 98) 全文, 特に第48頁第32行 & JP, 10-152480, A & EP, 929534, A1

文献2 WO, 95/17393, A1 (FUJISAWA Pharmaceutical Co. Ltd.) 29. 6月. 1995 (29. 06. 95) & EP, 736018, A1 & JP, 9-506894, A & US, 6025375, A

文献3 WO, 95/24393, A1 (FUJISAWA Pharmaceutical Co. Ltd.) 14. 9月. 1995 (14. 09. 95) & EP, 749424, A1 & JP, 9-509958, A & US, 5763489, A

文献4 WO, 97/3973, A1 (FUJISAWA Pharmaceutical Co. Ltd.) 6. 2月. 1997 (06. 02. 97) 全文, 特に第26頁第11行 & EP, 842161, A1 & JP, 11-509191, A & US, 5972965, A

文献5 EP, 578847, A1 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.) 19. 1月. 1994 (19. 01. 94) & JP, 4-334358, A

文献6 EP, 548949, A2 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.) 30. 6月. 1993 (30. 06. 93) & JP, 5-178832, A & US, 5461045, A

文献7 EP, 542203, A2 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.) 19. 5月. 1993 (19. 05. 93) & US, 5344836, A & JP, 6-72978, A

THIS PAGE BLANK (USPTO)

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

第 V 欄の続き

- 文献8 EP, 581187, A1 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.) 2. 2月. 1994 (02. 02. 94) & JP, 6-87811, A & US, 5480998, A
文献9 EP, 558062, A2 (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.) 1. 9月. 1993 (01. 09. 93) & JP, 6-56744, A & US, 5378716, A
文献10 Database MEDLINE on STN, Document Number: 97066272, BATTAL M. N. et. al., Reduction of progressive burn injury by a stable prostaglandin I₂ analogue, beraprost sodium, abstract (BURNS, Vol. 22, No. 7 (1996) P. 531-538 参照)
文献11 JP, 4-243827 (住友製薬株式会社) 31. 8月. 1992 (31. 08. 92) (ファミリーなし)

説明

文献1の指摘箇所には、ノンプロスタノイドープロスタグランジン I₂アゴニストに、褥瘡 (decubitus) 治療作用があることが記載されている。また、文献1のパテントファミリーである日本の公開公報の第55頁右欄第15行～第24行には、糖尿病性壊疽、潰瘍の治療効果があることが記載されている。したがって、当該記載に基づいて、文献1に記載のノンプロスタノイドープロスタグランジン I₂アゴニストをこれらの治療のために用いることは当業者に自明であり、請求の範囲1, 2, 7に記載の発明は進歩性を有さない。

文献4の第26頁第11行には、請求の範囲5又は6に相当するノンプロスタノイドープロスタグランジン I₂アゴニストに、とこずれ (bedsore) 治療作用のあることが記載されている。したがって、当該記載に基づいて、請求の範囲5又は6に記載のノンプロスタノイドープロスタグランジン I₂アゴニストをこれらの治療のために用いることは当業者に自明であり、請求の範囲1, 2, 5, 6, 7に記載の発明は進歩性を有さない。

文献1には、プロスタグランジン I₂アゴニストに、褥瘡治療作用、糖尿病壊疽、潰瘍の治療効果のあることが記載されているから、当該プロスタグランジン I₂アゴニストに代えて、同じ作用を奏する、文献2～9に記載の他のプロスタグランジン I₂アゴニストを同治療用途に用いてみることは当業者に自明であり、請求の範囲1～7に記載の発明は進歩性を有さない。

文献2, 10, 11には、末梢循環不全が皮膚潰瘍、褥瘡の原因となり、当該末梢循環改善作用を奏するプロスタグランジンアナログやプロスタグランジンアゴニストを投与すると当該疾病が治癒することが記載されているから、文献3又は4に記載されているとおり、同様の末梢循環作用を奏することが公知の物質を投与することは当業者に自明であり、請求の範囲1～7に記載の発明は進歩性を有さない。

THIS PAGE BLANK (USPTO)